

PCT

世界知的所有権機関
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類6 A61K 31/57, 9/08, 47/14, 47/24	A1	(11) 国際公開番号 WO98/30221 (43) 国際公開日 1998年7月16日(16.07.98)
(21) 国際出願番号 PCT/JP98/00048 (22) 国際出願日 1998年1月9日(09.01.98) (30) 優先権データ 特願平9/13196 1997年1月10日(10.01.97) JP (71) 出願人(米国を除くすべての指定国について) わかもと製薬株式会社 (WAKAMOTO PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒103 東京都中央区日本橋室町1丁目5番3号 Tokyo, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人(米国についてのみ) 鈴木秀一(SUZUKI, Hidekazu)(JP/JP) 山崎 智(YAMAZAKI, Satoshi)(JP/JP) 内藤義和(NAITO, Yoshikazu)(JP/JP) 武内正史(TAKEUCHI, Masanobu)(JP/JP) 斎藤嘉幸(SAITO, Yoshiaki)(JP/JP) 〒103 東京都中央区日本橋室町1丁目5番3号 わかもと製薬株式会社内 Tokyo, (JP)		(74) 代理人 弁理士 中村 稔, 外(NAKAMURA, Minoru et al.) 〒100 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号 新東京ビル646号 Tokyo, (JP) (81) 指定国 AU, CA, CN, JP, US, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書
(54) Title: DIFLUPREDNATE-CONTAINING OPHTHALMIC O/W EMULSION COMPOSITION (54) 発明の名称 点眼用ジフルプレドナート含有O/Wエマルジョン組成物 (57) Abstract An ophthalmic O/W emulsion composition which comprises difluprednate, a phospholipid, an oil and water. This composition is excellent in the solubility of difluprednate in the lacrimal fluid, which makes it expectable to attain a satisfactory anti-inflammatory effect even in a low dose to thereby enhance the economic efficiency or to reduce the systemic adverse effects apprehended in dropping difluprednate in the eyes.		

(57) 要約

ジフルプレドナート、リン脂質、油及び水を含有する点眼用O/W エマルジョン組成物。この組成物は、涙液に対するジフルプレドナートの溶解性に優れているので、低投与量で十分な抗炎症効果が期待でき、経済性に優れ、さらに、ジフルプレドナートの点眼時に懸念される全身的な副作用の軽減が期待できる。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード (参考情報)

AL	アルバニア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SN	セネガル
AM	アルメニア	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	NZ	ニュージーランド
AT	オーストリア	GB	英国	LV	ラトヴィア	SD	スーダン
AU	オーストラリア	GE	グルジア	MC	モナコ	TD	チャド
AZ	アゼルバイジャン	GH	ガーナ	MD	モルドバ	TG	トーゴ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BB	バルバドス	GW	ギニア・ビサウ	MK	マケドニア共和国	TT	トリニダード・トバゴ
BE	ベルギー	HN	ホンジュラス	ML	マリ	UA	ウクライナ
BG	ブルガリア	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	UG	ウガンダ
BJ	ベナン	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	US	米国
BM	バハマ	IL	イスラエル	MW	マラウイ	UY	ウルグアイ
BN	ブルネイ	IN	インド	MX	メキシコ	VN	ベトナム
BO	ボリビア	IT	イタリア	NE	ニジェール	ZW	ジンバブエ
BR	ブラジル	JP	日本	NL	オランダ		
BS	バハマ	KE	ケニア	NO	ノルウェー		
BT	ブータン	KR	韓国	NZ	ニュージーランド		
BV	バレンツ	KW	クウェート	PL	ポーランド		
CA	カナダ	KY	ケイマン諸島	PT	ポルトガル		
CC	ココス (キリング) 諸島	KG	キルギス	RO	ルーマニア		
CD	コンゴ民主共和国	LA	ラオス	RU	ロシア		
CE	セントヘレナ、アセンション、トリスタン・ダ・クーニャ	LC	セントルシア	SE	スウェーデン		
CF	中央アフリカ共和国	LI	リヒテンシュタイン	SG	シンガポール		
CG	コンゴ共和国	LR	リベリア	SK	スロバキア		
CH	スイス	LS	レソト	SL	シエラレオネ		
CI	コートジボワール						
CK	クック諸島						
CL	チリ						
CM	カメルーン						
CN	中国						
CO	コロンビア						
CR	コスタリカ						
CU	キューバ						
CV	カボベルデ						
CY	キプロス						
CZ	チェコ						
DE	ドイツ						
DK	デンマーク						
DM	ドミニカ						
DO	ドミニカ共和国						
EE	エストニア						
EG	エジプト						

明細書

点眼用ジフルプレドナート含有O/W エマルジョン組成物

発明の分野

本発明は、点眼用ジフルプレドナート含有O/W エマルジョン組成物に関する。さらに詳しくは、本発明はジフルプレドナート、リン脂質、油及び水を含有する点眼用O/W エマルジョン組成物で、涙液に対するジフルプレドナートの溶解性に優れた点眼用組成物に関する。

従来の技術

本発明に用いられるジフルプレドナートは特公昭45-28370、特公昭45-28371で開示されているように、経皮投与により優れた抗炎症作用を示す合成副腎皮質ステロイドである。眼科領域では、特開平8-217678においてジフルプレドナートが眼部の炎症、アレルギー性疾患の治療に有効であることが開示されている。しかしながらジフルプレドナートは水に対して難溶性であるので、通常の水性点眼剤のように調剤することができず、例えば上記の特開平8-217678では点眼用液剤として、水溶性ポリマーで分散性を改善したジフルプレドナート懸濁液剤が開示されている。

しかし、一般的に水性懸濁液は使用感が悪く、また長期保存中に結晶粒子が容器底部に沈殿して固まり激しく振とうしても均一に分散しない等の欠点がある。また結晶粒子の涙液への溶解性が低いのでバイオアベイラビリティにも難点がある。

一方、特開平5-186333、W094/05298には、水に難溶性の薬物の眼用投与賦形剤に関する先行技術として、薬物、油、リン脂質及び界面活性剤からなるO/W エマ

ルジョン組成物が開示されている。しかし、これらの先行技術には、水に難溶性の薬剤の、涙液に対する溶解性の向上については記載されていない。

発明の開示

本発明は、従来の水に難溶性の薬物の水への可溶化技術の課題に鑑みなされたものであり、その目的は、ジフルプレドナートの涙液に対する溶解性に優れた点眼用組成物を提供することにある。本発明者等は上記の目的を達成するために鋭意研究した結果、ジフルプレドナート、リン脂質、油及び水を含有するO/W エマルジョン組成物が涙液に対するジフルプレドナートの溶解性を著しく向上させることを見出し、本発明を完成した。

すなわち本発明はジフルプレドナート、リン脂質、油及び水を含有するO/W エマルジョン組成物（以下、単に「エマルジョン」ということもある。）である。本発明の組成物は、それらの成分の配合比を適宜変えることによって、涙液へのジフルプレドナートの溶解性を調整することができる。本発明のジフルプレドナート含有O/W エマルジョン組成物は、点眼剤として、外眼部及び前眼部の炎症疾患、例えば眼瞼炎、眼瞼縁炎、結膜炎、角膜炎、強膜炎、上強膜炎、虹彩炎、虹彩毛様体炎、ブドウ膜炎、術後炎症、アレルギー性結膜炎、カタル性結膜炎、春季カタル及びアレルギー性の眼疾患の治療に有効に適用することができる。

発明を実施するための最良の形態

以下に本発明を詳細に説明する。

本発明の点眼用ジフルプレドナート含有O/W エマルジョン組成物のジフルプレドナート濃度は特に制限されるものではないが、通常、0.002 ~ 0.5w/v %、好ましくは0.002 ~ 0.06w/v % である。ジフルプレドナートの濃度が0.002w/v %より低い場合、涙液に溶解したジフルプレドナートの濃度が低くなる。またジフルプ

レドナートの濃度を0.5w/v %より高くしても、得られるエマルジョンの涙液へのジフルプレドナートの溶解濃度は向上しない。組成物中のジフルプレドナートの濃度が0.002 ~0.06w/v % の範囲では、涙液へのジフルプレドナートの溶解濃度が特に高いエマルジョンが得られる。

本発明に用いる「リン脂質」に特に制限は無いが、例えば、卵黄レシチン、大豆レシチン及びこれらレシチンのリゾ体もしくは水素添加物、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ホスファチジリノシトール、ホスファチジルグリセロール、ジセチルホスフェート、スフィンゴミエリン、合成リン脂質であるジミリストイルホスファチジルコリン、ジパルミトイルホスファチジルコリンもしくはジステアロイルホスファチジルコリン、及びこれらリン脂質の混合物等を挙げることができる。

これらのリン脂質は、例えばコートソーム（登録商標）NC-10S（高純度卵黄レシチン、日本油脂（株））、精製卵黄レシチン（旭化成（株））、卵黄レシチンPL-100H、同PL-100E、同PL-100LE、同PC-98N（キューピー（株））、粉末卵黄レシチン（水素添加精製卵黄レシチン）R-27、同R-20、同R-5（旭化成（株））、PCS（大豆ホスファチジルコリン、日本精化（株））、PCSH（水素添加大豆ホスファチジルコリン、日本精化（株））、コートソーム（登録商標）NC-21（水素添加大豆レシチン、日本油脂（株））、卵黄レシチンLPL-20、スフィンゴリピッドCB-1（スフィンゴ脂質、キューピー（株））、コートソーム（登録商標）MC-6060（L- α -ジパルミトイルホスファチジルコリン、日本油脂（株））、コートソーム（登録商標）MA-6060（L- α -ジパルミトイルホスファチジン酸、日本油脂（株））、コートソーム（登録商標）MGLS-6060（L- α -ジパルミトイルホスファチジル-DL-グリセロールNa塩、日本油脂（株））、コートソーム（登録商標）MGLA-6060（L- α -ジパルミトイルホスファチジル-DL-グリセロールNH₄塩、日本油脂（株））等の商品名で販売されており容易

に入手できる。

本発明のエマルジョンにおけるリン脂質の使用量は特に制限されるものではないが、通常ジフルプレドナート1重量部に対して5～80重量部で、好ましくは5～15重量部である。リン脂質の使用量がジフルプレドナート1重量部に対して5～15重量部の範囲では、涙液へのジフルプレドナートの溶解濃度が特に高いエマルジョンが得られる。リン脂質の使用量がジフルプレドナート1重量部に対して5重量部未満では、エマルジョン中にジフルプレドナートの結晶が析出しやすく、さらに目的のジフルプレドナート濃度を有するエマルジョンを調製するのが困難になる。また、リン脂質の使用量がジフルプレドナート1重量部に対して80重量部を越えると、涙液へのジフルプレドナートの溶解濃度が低下する。

更に、これらのリン脂質に乳化補助剤を添加してもよい。乳化補助剤としては、例えば、コレステロール等のステロール類、ステアリルアミン等の脂肪族アミン、ステアリン酸、パルミチン酸、ミリスチン酸、リノール酸、オレイン酸等の飽和脂肪酸又は不飽和脂肪酸もしくはこれらの薬学的に許容し得る塩（例えば、ナトリウム塩やカリウム塩等）等を例示できる。これら乳化補助剤の使用量に特に制限は無いが、通常リン脂質1重量部に対して0.2重量部以下で使用される。

本発明に用いる油に特に制限は無いが、例えば、大豆油、ゴマ油、コーン油、ピーナッツ油、オリーブ油、サフラワー油、ホホバ油、綿実油、菜種油等の植物油、スクワラン等の動物性油脂由来の油、トリカブリン酸グリセリン、トリカブリン等の炭素原子数6～18個の脂肪酸（例えば、カプロン酸、ステアリン酸、パルミチン酸、ミリスチン酸、リノール酸等）のモノ、ジ、又はトリグリセライド及びそれらの混合物、流動パラフィン、軽質流動パラフィン等の鉱物性油、シリコン油、脂肪酸エステル等を挙げることができる。これらの油の粘度及び比重に特に制限は無く何れの粘度及び比重でも本発明に用いることができる。本発明の組成物にはこれらの油より選ばれた少なくとも一種が配合される。

これらの油は、精製大豆油（昭和産業（株））、精製オリーブ油（昭和産業（株））、NIKKOLサフラワー油（日光ケミカルズ（株））、NIKKOLホホバ油E（日光ケミカルズ（株））、NIKKOLトリエスターF-810（中鎖脂肪酸トリグリセライド、日光ケミカルズ（株））、パナセート810（中鎖脂肪酸トリグリセライド、日本油脂（株））、NIKKOL TrifatP-52（水素添加パーム油脂肪酸トリグリセライド、日光ケミカルズ（株））、NIKKOL MGS-A（モノステアリン酸グリセリン、日光ケミカルズ（株））、NIKKOL IPM-EX（ミリスチン酸イソプロピル、日光ケミカルズ（株））、NIKKOL IPP（パルミチン酸イソプロピル、日光ケミカルズ（株））、東レ・ダウコーニング・シリコーンSH200C-100cs（東レ・ダウコーニング・シリコーン（株））、軽質流動パラフィンNo. 70-S、流動パラフィンNo. 150-S、同No. 200-S、同No. 260-S、同No. 350-S（三光化学工業（株））等の商品名で販売されており容易に入手できる。

これらの油のうち、流動パラフィンを用いたエマルジョンは、他の油を用いたエマルジョンに比べて着色しにくいので、流動パラフィンが本発明に好適である。

本発明のエマルジョンにおける油の使用量は特に制限されるものではないが、通常、リン脂質1重量部に対して0.5～80重量部で、且つ、エマルジョン中の濃度は25w/v %以下であることが好ましい。油がリン脂質1重量部に対し0.5重量部以上の範囲では、涙液へのジフルプレドナートの溶解濃度が特に高いエマルジョンが得られる。油の使用量がリン脂質1重量部に対して0.5重量部未満では、エマルジョン中のリン脂質が酸化を受けやすく、エマルジョンの安定性が低い。また、油の使用量がリン脂質1重量部に対して80重量部を越えると乳化系が崩壊し易くなり、エマルジョンが不安定になる。さらにまたエマルジョン中の油の濃度が25w/v %を越えるとエマルジョンがクリーム状になり、点眼時の使用感が悪くなる。

本発明のエマルジョンを調製するにあたってキシリトール、マンニトール、ソ

ルビトール、ブドウ糖等の糖類、プロピレングリコール、グリセリン等の多価アルコール類等の等張化剤、水酸化ナトリウム、塩酸等のpH調整剤、パラヒドロキシ安息香酸メチル、パラヒドロキシ安息香酸プロピル等のパラベン類、ソルビン酸及びそれらの薬学的に許容される塩、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、塩化ベンゼトニウム、塩化ベンザルコニウム、グルコン酸クロルヘキシジン、硫酸オキシキノリン、クロロブタノール、チメロサル等の防腐剤、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸ナトリウム等の合成高分子、ゼラチン等の蛋白性高分子、デキストラン、カラギーナン、コンドロイチン硫酸ナトリウム、キサントガム、アラビアゴム、カラヤゴム、ローカスタビーンガム等の多糖類等の増粘剤、アスコルビン酸、亜硫酸水素ナトリウム、チオグリコール酸ナトリウム、 α -チオグリセリン等の抗酸化剤、酢酸、リン酸及びそれらの薬学的に許容される塩、モノエタノールアミン、トリエタノールアミン、ホウ酸、ほう砂、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、アミノエチルスルホン酸、 ϵ -アミノカプロン酸、塩化ナトリウム、塩化カリウム等の緩衝剤等を本発明の効果を損なわない範囲において、本発明の必須成分である水、油もしくはリン脂質に添加しても良い。

また、アミノ酸、キレート剤、ポリカルボン酸化合物及びそれらの薬学的に許容される塩、非イオン性の水溶性セルロース誘導体、トコフェロール及びその誘導体等の安定化剤より選ばれた少なくとも一種を本発明の効果を損なわない範囲において、本発明の必須成分である水、油もしくはリン脂質に添加しても良い。

本発明で用いられるアミノ酸としては、システイン、ヒスチジン及びそれらの薬学的に許容される塩（例えば塩酸塩等）、メチオニン、フェニルアラニン、セリン等を例示できる。

本発明に用いられるキレート剤、ポリカルボン酸化合物及びそれらの薬学的に

許容される塩に特に制限は無いが、例えば、エチレンジアミン四酢酸(以下、EDTAと略す)、クエン酸、チオリンゴ酸、L-グルタミン酸、コハク酸、マロン酸、マレイン酸、DL-リンゴ酸、アジピン酸、酒石酸、D-酒石酸、フマル酸、L-アスパラギン酸、グリチルリチン酸、ヒドロキシエチルエチレンジアミン三酢酸、ジエチレントリアミン五酢酸及びそれらの薬学的に許容される塩、並びにL-シスチン等が挙げられる。本発明の組成物にはこれらのキレート剤、ポリカルボン酸化合物及びそれらの薬学的に許容される塩より選ばれた少なくとも一種を配合することが望ましい。

本発明で用いられるEDTAの薬学的に許容される塩として、例えば、エデト酸ナトリウム、エデト酸四ナトリウム、エデト酸四ナトリウム四水塩、エデト酸カルシウム二ナトリウム等が例示できる。また、本発明で用いられるクエン酸の薬学的に許容される塩として、例えば、クエン酸ナトリウム、クエン酸二ナトリウム、クエン酸三ナトリウム、クエン酸二水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、クエン酸水素二カリウム、クエン酸二水素カリウム、クエン酸三カリウム一水和物等が例示できる。

これらのキレート剤、ポリカルボン酸化合物及びそれらの薬学的に許容される塩のうち、眼科用剤として広く用いられているEDTA、クエン酸及びそれらの薬学的に許容される塩が好適である。

キレート剤、ポリカルボン酸化合物及びそれらの薬学的に許容される塩の使用量は通常0.0001~0.2w/v %であり、好ましくは0.002 ~0.05w/v % である。

本発明のエマルジョンに用いられる非イオン性の水溶性セルロース誘導体に特に制限は無いが、例えば、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース等が挙げられる。非イオン性の水溶性セルロース誘導体の置換度及び粘度グレードに特に制限は無く、いずれの置換度及び粘度グレー

ども本発明の組成物に用いることができる。本発明の組成物にはこれらの非イオン性の水溶性セルロース誘導体より選ばれた少なくとも一種を配合することが望ましい。

これらの非イオン性の水溶性セルロース誘導体は、^{13~18}メトローズ（登録商標）SM-15、^{20~30}同SM-25、^{80~120}同SM-100、^{330~550}同SM-400、^{1200~1800}同SM-1500、^{3500~5600}同SM-4000及び同SM-8000（メチルセルロース、信越化学工業（株））、TC-5E、TC-5MW、TC-5R、

TC-5S、メトローズ（登録商標）60SH-50及び同60SH-4000（ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910、信越化学工業（株））、メトローズ（登録商標）65SH-50、同65SH-400、同65SH-1500及び同65SH-4000（ヒドロキシプロピルメチルセルロース2906、信越化学工業（株））、SB-4、メトローズ（登録商標）90SH-100、同90SH-400、同90SH-4000及び同90SH-30000F（ヒドロキシプロピルメチルセルロース2208、信越化学工業（株））、フジケミHEC CF-H（ヒドロキシエチルセルロース、フジケミカル（株））、Tylose（登録商標）H300G4PHA（ヒドロキシエチルセルロース、クラリアントジャパン（株））、信越HPC（ヒドロキシプロピルセルロース、信越化学工業（株））、Tylopur（登録商標）MH 300G4（ヒドロキシエチルメチルセルロース、クラリアントジャパン（株））等の商品名で販売されており容易に入手できる。

これらの非イオン性の水溶性セルロース誘導体のうち、メチルセルロース及びヒドロキシプロピルメチルセルロースが好適であり、メチルセルロースが最も好適である。

非イオン性の水溶性セルロース誘導体の使用量は、通常、0.0005~5w/v %であり、好ましくは0.02~0.5w/v %である。

本発明の組成物で用いられるトコフェロールの誘導体として、酢酸トコフェロール、ニコチン酸トコフェロール及びコハク酸トコフェロール等が例示できる。

本発明のエマルジョンはメンブランによるろ過滅菌法、加熱滅菌法等による滅菌処理を施すことができる。

本発明のエマルジョンを長期にわたり保存するために、エマルジョンを点眼ボトルに充填し、これを脱酸素剤（例えば、エージレス（登録商標）、三菱ガス化学（株））とともにポリエチレンフィルムとアルミ箔のラミネート袋にピロー包装してもよい。

本発明のエマルジョンは、通常pH 4～9で調製されるが、眼刺激性の点よりpH 5.5～8.0が好ましい。

次に、本発明のエマルジョンの製造法を説明する。種々の公知の方法が利用可能であるが、例えば、卵黄レシチン及び所望によりホスファチジルエタノールアミン等のリン脂質及びオレイン酸等の乳化補助剤とジフルブレドナートをヘキサン、エタノール等の適当な有機溶媒中に攪拌溶解後、溶媒を減圧留去して、脂質の薄膜を調製する。これに油と水を添加し、激しく振盪攪拌し予備乳化を行う。この液を通常用いられる乳化機で乳化する。乳化が終了した液に防腐剤、安定化剤等を添加後、HCl またはNaOH等で目的のpHに調整し、本発明のジフルブレドナート含有O/W エマルジョン組成物を得ることができる。更にこのエマルジョンを点眼ボトルに充填後、滅菌し、本発明の点眼剤とする。

以下に実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明する。

実施例

一般的に、難溶性の薬物を懸濁液の状態で見点した場合、眼組織への薬物移行性は、涙液で希釈された結晶粒子からの薬物の溶解濃度に依存する（J. Pharm. Sci., 64(6), 931-936 (1975)）。すなわち点眼直後の涙液中のジフルブレドナートの溶解濃度を改善できれば、バイオアベイラビリティを向上させることができる。例えばWO97/05882において、涙液への溶解濃度を改善したフルオロメトロン

又は酪酸クロベタゾンを含む点眼用エマルジョン製剤を白色家兎に点眼すると、眼組織への薬物移行性がより高くなることが開示されている。

また点眼された薬物は、涙液のターンオーバー等により主な吸収部位である眼表面より素早く消失する。そこで、本発明のエマルジョンの涙液に対するジフルプレドナートの溶解性評価には、瞬時に涙液に溶解するジフルプレドナート量を測定できる評価法として、以下の方法を採用した。

涙液の代用とした人工涙液には、生化学的な試験に通常用いられているPBS(組成: NaCl 0.8w/v %、KCl 0.02w/v %、 Na_2HPO_4 0.115w/v %、 KH_2PO_4 0.02w/v %、pH7.4)を用いた。このPBSを15mLのふた付き試験管に入れ、36℃の恒温槽中で定温に保持した。次に所定量のエマルジョンを先のPBSに添加し、室温で30秒間緩やかに反転振とうを行った。なお、エマルジョンとPBSの添加量は以下の通りである。

希釈倍率	本発明のエマルジョン (mL)	PBS (mL)
21	0.25	5.0
51	0.1	5.0

このエマルジョンを添加したPBS 0.4mLを限外ろ過キット(ミリポア製ウルトラフリーC3LTK)に素早く分注(PBSにエマルジョンを添加してから3分以内)し、遠心分離器(MS-150、(株)トミー精工)で、ジフルプレドナートが溶解しているPBSとエマルジョンを分離(8500rpm、5分)した。分離したPBS中のジフルプレドナートはHPLCを用いて定量し、PBS(人工涙液)に溶解しているジフルプレドナートの濃度(ジフルプレドナート溶解濃度)を求めた。本発明ではジフルプレドナート溶解濃度が高いエマルジョンが好ましい。

実施例1

卵黄レシチン(コートソーム(登録商標)NC-10S、ホスファチジルコリン95%、

日本油脂（株）、以下、EPC と略す）と精製卵黄レシチン（ホスファチジルコリン70%、ホスファチジルエタノールアミン20%、旭化成（株）、以下、PYL と略す）を重量比7対3の割合でヘキサン／エタノール（10/1（v/v））混合液に溶解した。別にジフルプレドナートをエタノールに溶解し、先のリン脂質溶液と混合した後、エバポレーター、続いて真空ポンプにより溶媒を留去し、ジフルプレドナートを含むリン脂質薄膜を形成させた。このリン脂質薄膜に、流動パラフィン（No. 200-S 三光化学工業（株））と2%グリセリン水溶液を加え、激しく振盪攪拌し予備乳化を行った。この予備乳化液にさらに2%グリセリン水溶液を加え 100 mLとした後、マイクロフリーダイザー（Microfluidics 社製：M-110BH）を用いて、750kg/cm² の加圧下で30回通過させ乳化した。乳化が終了した液に1NのNaOHを添加し、pHを6.5 ～7.5 に調整し、ジフルプレドナートを含有する本発明のエマルジョンを得た。また、所定量のジフルプレドナートに2%グリセリン水溶液（pH7.0）50mLを加え、攪拌及び超音波処理（BRANSONIC 12（ブランソン社製）使用）により分散懸濁後、この液を1NのNaOHでpH7.0 に調整し、ジフルプレドナート懸濁液を調製した。

表-1 にはジフルプレドナートを含有する本発明のエマルジョンの処方と、これらもしくは比較例として上記ジフルプレドナート懸濁液をPBS で希釈した場合のジフルプレドナート溶解濃度を示した。

本発明のエマルジョンは、PBS の希釈倍率に関わらず、ジフルプレドナート溶解濃度が非常に高いことを示した。この結果より、ジフルプレドナート、リン脂質、流動パラフィン及び水より成る本発明の点眼用O/W エマルジョンは、人工涙液に対するジフルプレドナート溶解性に優れている。

なお、以後のジフルプレドナート溶解性はエマルジョンの希釈倍率を51倍として検討した。

表-1

処方	リン脂質	流動パラフィン	ジフルプレドナート	ジフル 溶解濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	
	w/v %	w/v %	w/v %	21倍希釈	51倍希釈
1	0.05	2.50	0.005	1.0	0.5
2	0.10	5.00	0.01	1.5	1.1
3	0.20	10.00	0.015	1.8	1.2
4	0.20	16.00	0.017	2.9	1.6
5	0.25	12.50	0.04	6.3	3.1
6	0.25	20.00	0.04	6.8	3.1
7	懸濁液		0.005	0.5	0.2
8	懸濁液		0.05	2.2	1.4

溶出試験 : 本発明のエマルジョンをPBS で21、51倍希釈

リン脂質 : EPC : PYL = 7 : 3 (重量比)

ジフル 溶解濃度 : ジフルプレドナート 溶解濃度

懸濁液 : 0.005w/v % ジフルプレドナート、2w/v % グリセリン、pH7.0

: 0.05 w/v % ジフルプレドナート、2w/v % グリセリン、pH7.0

実施例2

ジフルプレドナートの濃度を0.002 ~0.5 w/v % に種々変化させ、以下実施例1と同様にして、本発明のエマルジョンを得た。表-2 には、本発明のエマルジョンの処方と、これらもしくは比較例としてジフルプレドナート懸濁液をPBS で51倍希釈した場合のジフルプレドナート溶解濃度を示した。

本発明のエマルジョン中のジフルプレドナート濃度が0.002 ~0.06w/v % の範囲で、涙液に対する溶解性の優れたエマルジョンが得られた。

表-2

処方	リン脂質	流動パラフィン	ジフルプレドナート	Lip/ジフル	流パ/Lip	ジフル 溶解濃度
	w/v %	w/v %	w/v %			(μ g/mL)
9	0.02	1.00	0.002	10.0	50.0	0.2
1	0.05	2.50	0.005	10.0	50.0	0.5
2	0.10	5.00	0.01	10.0	50.0	1.1
10	0.50	22.50	0.06	8.3	45.0	2.4
11	5.00	25.00	0.5	10.0	5.0	1.5
12	懸濁液		0.002	-	-	0.1
13	懸濁液		0.01	-	-	0.5
8	懸濁液		0.05	-	-	1.4
14	懸濁液		0.1	-	-	2.3

溶出試験 : 本発明のエマルジョンをPBS で51倍希釈

リン脂質 : EPC : PYL = 7 : 3 (重量比)

Lip/ジフル : リン脂質 (w/v %) / ジフルプレドナート (w/v %)

流パ/Lip : 流動パラフィン (w/v %) / リン脂質 (w/v %)

ジフル 溶解濃度 : ジフルプレドナート 溶解濃度

懸濁液 : 0.002 w/v % ジフルプレドナート、2w/v % グリセリン、pH7.0

: 0.01 w/v % ジフルプレドナート、2w/v % グリセリン、pH7.0

: 0.05 w/v % ジフルプレドナート、2w/v % グリセリン、pH7.0

: 0.1 w/v % ジフルプレドナート、2w/v % グリセリン、pH7.0

実施例 3

ジフルプレドナート、リン脂質及び流動パラフィンの濃度を種々変化させ、以下実施例 1 と同様にして、本発明のエマルジョンを得た。表-3 には、それぞれ

の処方とこれらをPBS で51倍希釈した場合のジフルプレドナート溶解濃度を示した。

ジフルプレドナート溶解性はエマルジョン中のジフルプレドナート濃度、リン脂質とジフルプレドナートの重量比及び油とリン脂質の重量比に依存することが示された。特に、

- A. 0.002 ~0.06w/v % のジフルプレドナート
- B. A1重量部に対して、5 ~15重量部のリン脂質
- C. B1重量部に対して0.5 ~80重量部の油

を含有するエマルジョンがジフルプレドナートの溶解性に優れている。

表-3

処方	リン脂質	流動パラフィン	ジフルプレドナート	Lip/ジフル	流パラ/Lip	ジフル 溶解濃度
	w/v %	w/v %	w/v %			(μ g/mL)
9	0.02	1.00	0.002	10.0	50.0	0.2
15	0.01	0.80	0.002	5.0	80.0	0.2
16	0.16	0.08	0.002	80.0	0.5	0.3
17	0.16	12.80	0.002	80.0	80.0	0.3
1	0.05	2.50	0.005	10.0	50.0	0.5
18	0.06	0.60	0.01	6.0	10.0	0.9
2	0.10	5.00	0.01	10.0	50.0	1.1
3	0.20	10.00	0.015	13.3	50.0	1.2
19	0.20	0.10	0.015	13.3	0.5	0.8
20	0.20	2.00	0.015	13.3	10.0	1.3
21	0.40	25.00	0.015	26.7	62.5	0.7
4	0.20	16.00	0.017	11.8	80.0	1.6

22	0.40	4.00	0.017	23.5	10.0	0.9
23	0.60	6.00	0.02	30.0	10.0	0.7
24	0.20	0.10	0.03	6.7	0.5	1.2
5	0.25	12.50	0.04	6.3	50.0	3.1
6	0.25	20.00	0.04	6.3	80.0	3.1
25	0.50	2.50	0.04	12.5	5.0	1.4
26	0.50	5.00	0.05	10.0	10.0	1.9
27	1.00	25.00	0.05	20.0	25.0	0.6
28	1.50	15.00	0.05	30.0	10.0	0.5
10	0.50	22.50	0.06	8.3	45.0	2.4
29	0.50	15.00	0.06	8.3	30.0	1.4
30	2.40	1.20	0.06	40.0	0.5	1.7
31	2.00	25.00	0.2	10.0	12.5	1.8
11	5.00	25.00	0.5	10.0	5.0	1.5
32	2.50	25.00	0.5	5.0	10.0	1.8

溶出試験 : 本発明のエマルジョンをPBS で51倍希釈

リン脂質 : EPC : PYL = 7 : 3 (重量比)

Lip/サフル : リン脂質 (w/v %) / サフルブレナート (w/v %)

流バ/Lip : 流動パラフィン (w/v %) / リン脂質 (w/v %)

サフル 溶解濃度 : サフルブレナート 溶解濃度

製剤例 1

メチルセルロース (メトロース (登録商標) SM-100、信越化学工業 (株)) を熱水 (70℃以上) に分散させて均一な熱水スラリーとした後攪拌しながら冷却して溶解した。これにグリセリン、クロロブタノール及びEDTA二ナトリウムを攪

拌溶解し、水溶性成分の溶液を調製した。この溶液500mL に全容量1000mLで調製した処方22のエマルジョン500mL を添加し、よく混合した。この混合液を1N HClでpH6.0 に調整後、孔径0.8 μ m のメンブランでろ過し、上記添加剤を含むエマルジョンを調製した。このエマルジョンを点眼ボトルに充填し、間欠滅菌法による加熱滅菌を行い、ジフルプレドナートを含有する本発明の点眼剤を得た。さらに、得られた本発明の点眼剤とエージェレス（登録商標）Z（三菱ガス化学（株））をポリエチレンフィルムとアルミ箔のラミネート袋にピロー包装した。以下に処方を示す。

成 分	配合量及び濃度
ジフルプレドナート	0.0085 w/v %
EPC	0.14 w/v %
PYL	0.06 w/v %
流動パラフィンNo. 200-S	2.00 w/v %
メトロース（登録商標）SM-100	0.1 w/v %
EDTA二ナトリウム	0.005 w/v %
クロロブタノール	0.25 w/v %
グリセリン	2.2 w/v %
1N HCl	適量（pH6.0 に調整）
蒸留水	全量を1Lとするのに必要な量

製剤例 2

製剤例 1 記載のエマルジョン調製法において、処方22のエマルジョンを処方25に、クロロブタノールをパラヒドロキシ安息香酸メチル及びパラヒドロキシ安息香酸プロピルに、EDTA二ナトリウムをクエン酸ナトリウム及びヒスチジンに、メチルセルロースをポリビニルアルコール（重合度約2000、和光純薬工業（株））

に代えて調製し、ジフルプレドナートを含有する本発明の点眼剤を得た。更に、製剤例 1 と同様に包装を行った。以下に処方を示す。

成 分	配合量及び濃度	
ジフルプレドナート	0.02	w/v %
EPC	0.175	w/v %
PYL	0.075	w/v %
流動パラフィンNo. 200-S	1.25	w/v %
ポリビニルアルコール	0.05	w/v %
クエン酸ナトリウム	0.02	w/v %
ヒスチジン	0.05	w/v %
パラヒドロキシ安息香酸メチル	0.026	w/v %
パラヒドロキシ安息香酸プロピル	0.014	w/v %
グリセリン	2.2	w/v %
1N HCl	適量 (pH8.0 に調整)	
蒸留水	全量を1Lとするのに必要な量	

製剤例 3

製剤例 1 記載のエマルジョン調製法において、処方22のエマルジョンを処方26に、メチルセルロースをポリビニルピロリドン（コリドン（登録商標）30、BASF Aktiengesellschaft）に、クロロブタノールをパラヒドロキシ安息香酸メチル及びパラヒドロキシ安息香酸プロピルに代えて調製し、ジフルプレドナートを含有する本発明の点眼剤を得た。更に、製剤例 1 と同様に包装を行った。以下に処方を示す。

成 分	配合量及び濃度
ジフルブレドナート	0.025 w/v %
EPC	0.175 w/v %
PYL	0.075 w/v %
流動パラフィンNo. 200-S	2.50 w/v %
ポリビニルピロリドン	0.2 w/v %
EDTA二ナトリウム	0.01 w/v %
パラヒドロキシ安息香酸メチル	0.026 w/v %
パラヒドロキシ安息香酸プロピル	0.014 w/v %
グリセリン	2.2 w/v %
1N HCl	適量 (pH7.0 に調整)
蒸留水	全量を1Lとするのに必要な量

製剤例 4

EPC、PYL をヘキサン/エタノール (10/1 (v/v)) 混合液に攪拌溶解した。別にジフルブレドナートをエタノールに溶解し、先のリン脂質溶液と攪拌混合した後、エバポレーター、続いて真空ポンプにより溶媒を留去し、ジフルブレドナートを含むリン脂質薄膜を形成させた。別にメチルセルロース (メトロース (登録商標) SM-100、信越化学工業 (株)) を熱水 (70℃以上) に分散させて均一な熱水スラリーとした後攪拌しながら冷却して溶解した。これにグリセリン、ソルビン酸カリウム及びEDTA二ナトリウムを攪拌溶解し、水溶性成分の溶液を調製した。

この水溶性成分の溶液と流動パラフィン (No. 200-S、三光化学工業 (株)) を先に調製したリン脂質薄膜に加え、激しく振盪攪拌し予備乳化を行った。この予備乳化液にさらに水溶性成分の溶液を加え1Lとした後、マイクロフリーダイザ

— (Microfluidics 社製: M-110EH) を用いて、 $750\text{kg}/\text{cm}^2$ の加圧下で30回通過させ乳化した。乳化が終了した液に1NのHCl を添加してpHを5.5 に調整し、孔径 $0.45\mu\text{m}$ のメンブランでろ過して上記添加剤を含む本発明のエマルジョンを調製した。このエマルジョンを点眼ボトルに充填し、間欠滅菌法による加熱滅菌を行いジフルプレドナートを含有する本発明の点眼剤を得た。更に、得られた本発明の点眼剤とエージェレス (登録商標) Z (三菱ガス化学 (株)) をポリエチレンフィルムとアルミ箔のラミネート袋にピロー包装した。以下に処方を示す。

成 分	配合量及び濃度	
ジフルプレドナート	0.01	w/v %
EPC	0.07	w/v %
PYL	0.03	w/v %
流動パラフィンNo. 200-S	5.0	w/v %
メトロース (登録商標) SM-100	0.1	w/v %
EDTA二ナトリウム	0.0075	w/v %
ソルビン酸カリウム	0.1	w/v %
グリセリン	2.2	w/v %
1N HCl	適量 (乳化後に添加してpH5.5 に調整)	
蒸留水	全量を1Lとするのに必要な量	

製剤例 5

製剤例 4 記載のエマルジョン調製法において、油を流動パラフィンNo. 260-S (三光化学工業 (株)) に、メチルセルロースをメトロース (登録商標) SM-400 (信越化学工業 (株)) に代えて調製し、ジフルプレドナートを含有する本発明の点眼剤を得た。更に、製剤例 1 と同様に包装を行った。以下に処方を示す。

成 分	配合量及び濃度	
ジフルプレドナート	0.05	w/v %
EPC	0.875	w/v %
PYL	0.375	w/v %
流動パラフィンNo. 260-S	12.5	w/v %
メトロース（登録商標）SM-400	0.2	w/v %
EDTA二ナトリウム	0.01	w/v %
ソルビン酸カリウム	0.1	w/v %
グリセリン	2.2	w/v %
1N HCl	適量（乳化後に添加してpH6.0 に調整）	
蒸留水	全量を1Lとするのに必要な量	

製剤例 6

製剤例 4 記載のエマルジョン調製法において、油を流動パラフィンNo. 150-S（三光化学工業（株））、メチルセルロースをメトロース（登録商標）SM-15（信越化学工業（株））に代えて調製し、ジフルプレドナートを含有する本発明の点眼剤を得た。更に、製剤例 1 と同様に包装を行った。以下に処方を示す。

成分	配合量及び濃度	
ジフルプレドナート	0.025	w/v %
EPC	0.875	w/v %
PYL	0.375	w/v %
流動パラフィンNo. 150-S	12.5	w/v %
メトロース（登録商標）SM-15	0.5	w/v %
EDTA二ナトリウム	0.002	w/v %
ソルビン酸カリウム	0.1	w/v %

グリセリン	2.2 w/v %
1N HCl	適量 (乳化後に添加してpH5.0 に調整)
蒸留水	全量を1Lとするのに必要な量

製剤例 7

製剤例 4 記載のエマルジョン調製法において、油を軽質流動パラフィンNo. 70-S (三光化学工業 (株)) に、メチルセルロースをメトロース (登録商標) SM-1500 (信越化学工業 (株)) に、ソルビン酸カリウムをベンジルアルコールに代えて調製し、ジフルプレドナートを含有する本発明の点眼剤を得た。更に、製剤例 1 と同様に包装を行った。以下に処方を示す。

成分	配合量及び濃度
ジフルプレドナート	0.005 w/v %
EPC	0.263 w/v %
PYL	0.113 w/v %
軽質流動パラフィンNo. 70-S	1.88 w/v %
メトロース (登録商標) SM-1500	0.001 w/v %
EDTA二ナトリウム	0.02 w/v %
ベンジルアルコール	0.5 w/v %
グリセリン	2.2 w/v %
1N NaOH	適量 (乳化後に添加してpH7.0 に調整)
蒸留水	全量を1Lとするのに必要な量

製剤例 8

製剤例 4 記載のエマルジョン調製法において、EDTA二ナトリウムをクエン酸ナトリウムに、ソルビン酸カリウムをベンジルアルコールに代えて調製し、ジフルプレドナートを含有する本発明の点眼剤を得た。更に、製剤例 1 と同様に包装を

行った。以下に処方を示す。

成分	配合量及び濃度	
ジフルプレドナート	0.005	w/v %
EPC	0.263	w/v %
PYL	0.113	w/v %
流動パラフィンNo. 200-S	1.88	w/v %
メトロース（登録商標）SM-100	0.1	w/v %
クエン酸ナトリウム	0.05	w/v %
ベンジルアルコール	0.5	w/v %
グリセリン	2.2	w/v %
1N NaOH	適量（乳化後に添加してpH7.0 に調整）	
蒸留水	全量を1Lとするのに必要な量	

製剤例 9

製剤例 4 記載のエマルジョン調製法において、ソルビン酸カリウムをフェネチルアルコールに、メチルセルロースをヒドロキシプロピルメチルセルロース [メトロース（登録商標）60SH-50（信越化学工業（株））] に代えて調製し、ジフルプレドナートを含有する本発明の点眼剤を得た。更に、製剤例 1 と同様に包装を行った。以下に処方を示す。

成分	配合量及び濃度	
ジフルプレドナート	0.01	w/v %
EPC	0.525	w/v %
PYL	0.225	w/v %
流動パラフィンNo. 200-S	3.75	w/v %
メトロース（登録商標）60SH-50	0.1	w/v %

EDTA二ナトリウム	0.0075 w/v %
フェネチルアルコール	0.4 w/v %
グリセリン	2.2 w/v %
1N NaOH	適量（乳化後に添加してpH8.0 に調整）
蒸留水	全量を1Lとするのに必要な量

製剤例10

製剤例4記載のエマルジョン調製法において、油を精製大豆油（昭和産業（株））に代えて調製し、ジフルプレドナートを含有する本発明の点眼剤を得た。更に、製剤例1と同様に包装を行った。以下に処方を示す。

成分	配合量及び濃度
ジフルプレドナート	0.02 w/v %
EPC	0.14 w/v %
PYL	0.06 w/v %
精製大豆油	10.0 w/v %
メトロース（登録商標）SM-100	0.05 w/v %
EDTA二ナトリウム	0.0075 w/v %
ソルビン酸カリウム	0.1 w/v %
グリセリン	2.2 w/v %
1N NaOH	適量（乳化後に添加してpH6.0 に調整）
蒸留水	全量を1Lとするのに必要な量

製剤例11

製剤例4記載のエマルジョン調製法において、油をパナセート810（中鎖脂肪酸トリグリセライド、日本油脂（株））に、メチルセルロースをメトロース（登録

商標) SM-25 (信越化学工業(株)) に代えて調製し、ジフルプレドナートを含有する本発明の点眼剤を得た。更に、製剤例 1 と同様に包装を行った。以下に処方を示す。

成 分	配合量及び濃度	
ジフルプレドナート	0.05	w/v %
EPC	0.875	w/v %
PYL	0.375	w/v %
パナセート810	12.5	w/v %
メトロース (登録商標) SM-25	0.2	w/v %
EDTA二ナトリウム	0.01	w/v %
ソルビン酸カリウム	0.1	w/v %
グリセリン	2.2	w/v %
1N HCl	適量 (乳化後に添加してpH5.5 に調整)	
蒸留水	全量を1Lとするのに必要な量	

産業上の利用可能性

本発明の点眼用ジフルプレドナート含有O/W エマルジョン組成物は、涙液に対するジフルプレドナートの溶解性に優れている。従って、低投与量で十分な抗炎症効果が期待でき、経済性に優れ、さらに、ジフルプレドナートの点眼時に懸念される全身的な副作用の軽減が期待できる。

請求の範囲

1. ジフルプレドナート、リン脂質、油及び水を含有する点眼用O/W エマルジョン組成物。
2. 下記の成分A ～D を含有する請求項1記載の点眼用O/W エマルジョン組成物。
 - A. 0.002 ～0.5 w/v % のジフルプレドナート、
 - B. A 1重量部に対して、5 ～80重量部のリン脂質、
 - C. B 1重量部に対して、0.5 ～80重量部で、且つ、O/W エマルジョン中の濃度が25 w/v %以下である油、及び
 - D. 適量の水。
3. 下記の成分A ～D を含有する請求項1記載の点眼用O/W エマルジョン組成物。
 - A. 0.002 ～0.06 w/v %のジフルプレドナート、
 - B. A 1重量部に対して、5 ～15重量部のリン脂質、
 - C. B 1重量部に対して、0.5 ～80重量部で、且つ、O/W エマルジョン中の濃度が25 w/v %以下である油、及び
 - D. 適量の水。
4. 油が流動パラフィンである請求項1～3のいずれか1項記載の点眼用O/W エマルジョン組成物。
5. 安定化剤として、アミノ酸、キレート剤、ポリカルボン酸化合物、それらの薬学的に許容される塩、及び非イオン性の水溶性セルロース誘導体からなる群から選ばれた少なくとも1種を含有している請求項1～4のいずれか1項記載の点眼用O/W エマルジョン組成物。
6. 等張化剤、pH調整剤、防腐剤、増粘剤、抗酸化剤、及び緩衝剤からなる群から選ばれた少なくとも1種を含有している請求項1～5のいずれか1項記載の点眼用O/W エマルジョン組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/00048

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁶ A61K31/57, A61K9/08, A61K47/14, A61K47/24

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁶ A61K31/57, A61K9/08, A61K47/14, A61K47/24

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 61-249918, A (Yutaka Mizushima, Yoko Shoji), November 7, 1986 (07. 11. 86), Claims ; page 1, right column, line 14 to page 2, lower right column, line 12 (Family: none)	1-6
Y	JP, 8-217678, A (Senju Pharmaceutical Co., Ltd., Mitsubishi Chemical Corp.), August 27, 1996 (27. 08. 96), Claims ; page 2, right column, lines 8 to 20 ; page 4, left column, lines 9 to 19 (Family: none)	1-6
Y	JP, 62-270521, A (The Green Cross Corp., Kaken Pharmaceutical Co., Ltd.), November 24, 1987 (24. 11. 87), Claims ; page 2, upper left column, line 17 to page 3, upper right column, line 14 & EP, 253472, A1	1-6

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* "A" Special categories of cited documents: document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
* "E" earlier document but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
* "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
* "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
* "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
March 17, 1998 (17. 03. 98)Date of mailing of the international search report
March 31, 1998 (31. 03. 98)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/00048

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 5-170643, A (Pola Chemical Industries Inc.), Claims (Family: none)	1-6
A	JP, 5-186333, A (Yissum Research Development Co. of The Hebrew University of Jerusalem), Claims & EP, 521799, A1	1-6

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 98/00048

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁸ A61K31/57, A61K9/08, A61K47/14, A61K47/24

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁸ A61K31/57, A61K9/08, A61K47/14, A61K47/24

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	J P, 61-249918, A (水島裕, 東海林洋子), 7. 11月. 1986 (07. 11. 86), 特許請求の範囲及び 第1頁右欄第14行~第2頁右下欄第12行 (ファミリーなし)	1-6
Y	J P, 8-217678, A (千寿製薬株式会社, 三菱化学株式会 社), 27. 8月. 1996 (27. 08. 96), 特許請求の範 囲, 第2頁右欄第8行~第20行及び第4頁左欄第9行~第19行 (ファミリーなし)	1-6
Y	J P, 62-270521, A (株式会社ミドリ十字, 科研製薬株 式会社), 24. 11月. 1987 (24. 11. 87), 特許請 求の範囲, 第2頁左上欄第17行~第3頁右上欄第14行,	1-6

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

17. 03. 98

国際調査報告の発送日

31.03.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

後藤 圭次

4 C

9 4 5 4

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	& EP, 253472, A1	
A	JP, 5-170643, A (ポーラ化成工業株式会社), 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-6
A	JP, 5-186333, A (イサム・リサーチ・デベロップメント・カンパニー・オブ・ザ・ヘブルー・ユニバーシティ・オブ・エルサレム), 特許請求の範囲 & EP, 521799, A1	1-6